

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2001-520196

(P2001-520196A)

(43) 公表日 平成13年10月30日 (2001. 10. 30)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード* (参考)
A 6 1 K 31/522		A 6 1 K 31/522	4 C 0 8 4
31/5377		31/5377	4 C 0 8 6
45/00		45/00	
A 6 1 P 17/00		A 6 1 P 17/00	
17/04		17/04	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 22 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2000-516677(P2000-516677)  
(86) (22) 出願日 平成10年10月16日 (1998. 10. 16)  
(85) 翻訳文提出日 平成12年4月14日 (2000. 4. 14)  
(86) 国際出願番号 PCT/US 98/21886  
(87) 国際公開番号 WO 99/20280  
(87) 国際公開日 平成11年4月29日 (1999. 4. 29)  
(31) 優先権主張番号 60/063, 746  
(32) 優先日 平成9年10月17日 (1997. 10. 17)  
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 スミスクライン・ビーチャム・コーポレイ  
ション  
SMITHKLINE BEECHAM  
CORPORATION  
アメリカ合衆国ペンシルベニア州19406-  
0939、キング・オブ・プルシア、スウェー  
ドランド・ロード709番  
(72) 発明者 ドン・イー・グリスウォルド  
アメリカ合衆国19545ペンシルベニア州ノ  
ース・ウェールズ、ローワー・バレー・ロ  
ード205番  
(74) 代理人 弁理士 青山 葆 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 化合物の抗搔痒活性のための新規な利用

(57) 【要約】

搔痒の要素を有する疾病または疾患の予防または治療に  
使用する8置換キサンチン誘導体。

化合物 I の抗搔痒活性

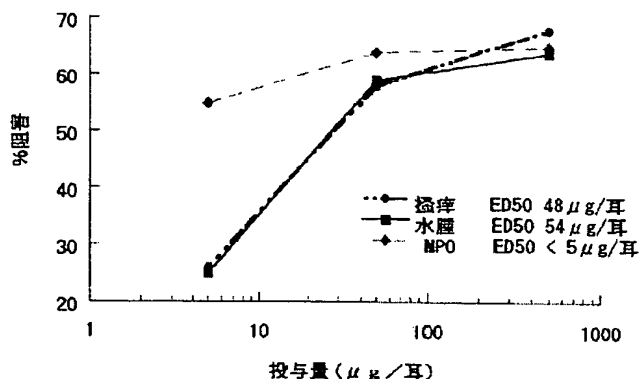


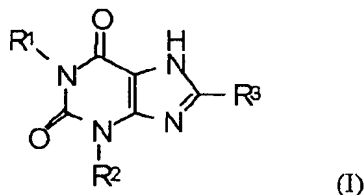
FIGURE 1

## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 CP80633を除くPDE<sub>4</sub>阻害剤である化合物の有効量をそれを必要とする哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における掻痒の治療方法。

【請求項 2】 PDE<sub>4</sub>阻害剤が式：

【化 1】



[式中、

R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、それぞれ独立してアルキルまたは $-(CH_2)_m-A$ を表し；

mは、0または整数1、2または3を表し；

Aは、置換または非置換環状炭化水素基を表し；

R<sub>3</sub>は、ハロゲン原子、ニトロ基、または $-NR_4R_5$ 基を表し；

R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は、それぞれ独立して水素、アルキルまたはアルキルカルボニルを表し；または、R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>はそれらが結合する窒素と一緒にあって所望により置換されていてもよい複素環基を形成する。]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩である請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】 R<sub>1</sub>が $-(CH_2)_m-A$ を表す請求項 2 記載の方法。

【請求項 4】 R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>が共に独立して $-(CH_2)_m-A$ を表す請求項 2 記載の方法。

【請求項 5】 Aが置換または非置換C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基を表す請求項 4 記載の方法。

【請求項 6】 mが1を表す請求項 4 記載の方法。

【請求項 7】 Aが置換または非置換シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル基を表す請求項 6 記載の方法。

【請求項 8】 Aがシクロプロピル基またはシクロブチル基を表す請求項 7 記載の方法。

【請求項 9】  $R_3$ がニトロ、または $-NR_4R_5$ （式中、 $R_4$ は水素を表し、 $R_5$ は水素またはアルキルカルボニルを表す）を表す請求項 8 記載の方法。

【請求項 10】  $R_4$ または $R_5$ が水素である請求項 9 記載の方法。

【請求項 11】 Aがシクロプロピル基を表す請求項 10 記載の方法。

【請求項 12】 化合物が、

- 1, 3-ジ- $n$ -ブチル-8-ニトロキサンチン；
- 1, 3-ジ-シクロプロピルメチル-8-ニトロキサンチン；
- 1, 3-ジ-シクロブチルメチル-8-ニトロキサンチン；
- 1, 3-ジ-シクロペンチルメチル-8-ニトロキサンチン；
- 1, 3-ジ-シクロヘキシルメチル-8-ニトロキサンチン；
- 1, 3-ジ- $n$ -ブチル-8-アミノキサンチン；
- 1, 3-ジ-シクロプロピルメチル-8-アミノキサンチン；
- 1, 3-ジ-シクロブチルメチル-8-アミノキサンチン；
- 1, 3-ジ-シクロペンチルメチル-8-アミノキサンチン；
- 1, 3-ジ-シクロヘキシルメチル-8-アミノキサンチン；
- 1, 3-ジ-シクロプロピル-8-アミノキサンチン；
- 1, 3-ジ- $n$ -ブチル-8-アセタミドキサンチン；
- 1, 3-ジ- $n$ -ブチル-8-クロロキサンチン；
- 1, 3-ジ- $n$ -ブチル-8-ブロモキサンチン；
- 1, 3-ジ-シクロプロピルメチル-8-クロロキサンチン；
- 1, 3-ジ-シクロヘキシル-8-クロロキサンチン；
- 1, 3-ジ- $n$ -ブチル-8-ピペリジノキサンチン；
- 1, 3-ジ-シクロプロピルメチル-8-モルホリノキサンチン；
- 1, 3-ジ- $n$ -ブチル-8-ピロリジニルキサンチン；
- 1, 3-ジ-シクロプロピルメチル-8-ピロリジニルキサンチン；
- 1, 3-ジ-シクロプロピルメチル-8-ピペリジニルキサンチン；
- 1, 3-ジ-シクロヘキシルメチル-8-ピペリジニルキサンチン；
- 1, 3-ジ-シクロヘキシルメチル-8-ブロモキサンチン；および
- 1, 3-ジ-シクロヘキシル-8-ニトロキサンチンからなる群から選択される

化合物であるか、適切な場合には、その医薬上許容される塩である請求項 2 記載の方法。

【請求項 1 3】 化合物が 1, 3-ジ-シクロプロピルメチルー 8-アミノキサンチンまたはその医薬上許容される塩である請求項 2 記載の方法。

【請求項 1 4】 化合物を経口、非経口、局所的または吸入法で投与する請求項 2 または 1 3 記載の方法。

【請求項 1 5】 化合物を局所的に投与する請求項 1 4 記載の方法。

【請求項 1 6】 化合物を第二の抗搔痒化合物の有効量と共に投与する請求項 1 記載の方法。

【請求項 1 7】 化合物が国際公開92/00968；国際特許出願PCT/US91/08229；国際公開92/05175；国際公開92/05176；国際公開92/11260；国際公開93/01014；国際特許出願PCT/US92/03613；国際公開93/07111；国際特許出願PCT/US93/02045；国際公開93/19748；国際公開93/19750；国際公開93/19751；国際公開93/19747；国際公開93/19749；国際公開93/19720；国際公開94/20079；国際公開95/00139；国際公開95/08581；国際公開95/09308；国際公開95/09623；国際公開95/09836；国際公開95/09624；国際公開95/09837；国際公開95/09627；国際公開95/24381；国際公開95/27692；国際公開96/19995；国際公開96/20158；国際公開96/20153；国際公開96/19980；国際公開96/19988；国際公開96/19977；国際公開96/20161；国際公開96/20157；国際特許出願PCT/US95/16707；国際公開96/20690；国際公開96/20159；国際公開96/19983；国際公開96/19984；国際公開96/19985；国際公開96/19990；国際公開96/19994；国際公開96/20163；国際公開96/20156；国際公開96/19986；国際公開96/20174；国際公開96/19979；国際公開96/20160；国際公開96/20175；国際公開96/19993；国際公開96/20162；国際公開96/19978；国際公開96/23754；国際公開96/36594；国際公開97/03945、米国特許第5, 734, 051号および米国特許5, 420, 154号に記載されている化合物である請求項 1 記載の方法。

【請求項 1 8】 1, 3-ジ-シクロプロピルメチルー 8-アミノキサンチンまたはその医薬上許容される塩の有効量をそれを必要とする哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における搔痒の治療方法。

【請求項 19】 化合物を経口、非経口、局所的または吸入法で投与する請求項 18 記載の方法。

【請求項 20】 化合物を局所的に投与する請求項 19 記載の方法。

【請求項 21】 化合物を第二の抗掻痒化合物の有効量と共に局所的に投与する請求項 18 記載の方法。

【請求項 22】 第二の抗掻痒化合物がステロイドである請求項 21 記載の方法。

**【発明の詳細な説明】****【０００１】****技術分野**

本発明は掻痒症の治療および管理に有用な化合物に関する。

**【０００２】****背景技術**

掻痒は、多くの炎症性の皮膚病、特に、乾癬およびアトピー性皮膚炎に共通する症状である。歴史的にこの症状をモデル化することは困難だった。近年、末梢的に掻痒を誘引する作用モデルが公開された（Woodwardら、Characterization of a behavioral model for peripherally evoked itch suggests platelet-activating factor as a potent pruritogen、J. Pharmacol. Exp. Therap.、272:758-765、1995）。本明細書に示すように、このモデルをさらに修飾した。

**【０００３】**

この病状の効果的な治療方法がほとんど存在しないことから、本分野において、治療方法、抗掻痒活性を有する化合物に対する必要性が未だ存在している。

**【０００４】****発明の概略**

本発明は、掻痒の予防、治療および管理のための、かかる治療を必要とする、ヒトを含む哺乳動物における、PDE<sub>4</sub>阻害剤、好ましくは式（I）の化合物の新規な使用であって、式（I）の化合物の有効量をかかる哺乳動物に投与することを特徴とする使用に関する。

**【０００５】**

式（I）の本発明の化合物は本明細書に記載されている。

**【０００６】****発明の開示**

本発明において、化合物のクラスとしてのPDE<sub>4</sub>阻害剤が構造とは無関係に抗掻痒活性を有することを見出した。掻痒は、多くの異なる疾病状態の基本的な症状なので、掻痒活性の処置におけるPDE<sub>4</sub>阻害剤の使用は非常に有用である。

## 【０００７】

PDE<sub>4</sub>化合物は多くの異なる構造上のクラスに属すると認識されるが、それらは全てPDE<sub>4</sub>アイソザイムの阻害という共通の性質を有する。当業者は、周知の、および定義されたアッセイを使用して、化合物が、PDE<sub>4</sub>アイソザイムの阻害剤であるか否かを判断することができ、本明細書における使用ができる。本明細書における使用に適切なPDE<sub>4</sub>化合物は、国際公開92/00968；国際特許出願PCT/US91/08229；国際公開92/05175；国際公開92/05176；国際公開92/11260；国際公開93/01014；国際特許出願PCT/US92/03613；国際公開93/07111；国際特許出願PCT/US93/02045；国際公開93/19748；国際公開93/19750；国際公開93/19751；国際公開93/19747；国際公開93/19749；国際公開93/19720；国際公開94/20079；国際公開95/00139；国際公開95/08581；国際公開95/09308；国際公開95/09623；国際公開95/09836；国際公開95/09624；国際公開95/09837；国際公開95/09627；国際公開95/24381；国際公開95/27692；国際公開96/19995；国際公開96/20158；国際公開96/20153；国際公開96/19980；国際公開96/19988；国際公開96/19977；国際公開96/20161；国際公開96/20157；国際特許出願PCT/US95/16707；国際公開96/20690；国際公開96/20159；国際公開96/19983；国際公開96/19984；国際公開96/19985；国際公開96/19990；国際公開96/19994；国際公開96/20163；国際公開96/20156；国際公開96/19986；国際公開96/20174；国際公開96/19979；国際公開96/20160；国際公開96/20175；国際公開96/19993；国際公開96/20162；国際公開96/19978；国際公開96/23754；国際公開96/36594；国際公開97/03945、米国特許第5,734,051号および米国特許第5,420,154号に記載されたものを包含するが、これに限定されるものではない。PDE<sub>4</sub>活性測定に適切なアッセイもまた上記文献に記載されており、その開示は出典明示により完全に本明細書に取り込まれる。

## 【０００８】

特別なPDE<sub>4</sub>、CP80633は、J.M. Hanifinら、J. Invest. Dermatol.、107:51-56 (1996)に記載されている。好ましくは、使用方法は化合物CP80633を包含しない。

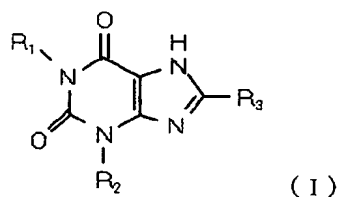
## 【０００９】

かかる搔痒の治療を必要とするヒトを除く哺乳動物の獣医学的な治療に関して式 (I) の化合物を使用することもできる。哺乳動物の治療は治療的または予防的であってよい。

【0010】

本発明の式 (I) の化合物は、米国特許第5, 734, 051に記載されており、下記の構造：

【化2】



[式中

$R_1$ および $R_2$ はそれぞれ独立してアルキルまたは式；

$-(CH_2)_m-A$ ；

( $m$ は0～3の数を表し；

$A$ は置換または非置換の環状炭化水素基を表す。)

の基を表し；

$R_3$ はハロゲン、ニトロまたは $-NR_4R_5$ を表し；

$R_4$ および $R_5$ は独立して水素、アルキル、アルキルカルボニル、または、それらが結合した窒素と一緒に付加的に置換した複素環を形成する。]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩である。

【0011】

好ましくは、 $R_1$ および $R_2$ はともに $-(CH_2)_m-A$ を表す。好ましくは、 $A$ 基は $C_3-8$ シクロアルキル基、特に、 $C_3-6$ シクロアルキル基、および、好ましくは非置換を表す。より好ましくは、 $A$ はシクロプロピルまたはシクロブチル基である。好ましくは、 $m$ は0または1である。いずれかの環状炭化水素の適切な所望による置換基は $C_1-6$ アルキル基またはハロゲン原子を包含する。

【0012】

$R_1$ または $R_2$ にとって好ましい基は炭素数1～6のアルキル基、特にメチル、



エチル、プロピルまたはn-ブチルである。より好ましくはn-ブチルである。

【0013】

R<sub>3</sub>がハロゲンの場合、好ましい置換は臭素または塩素である。

【0014】

R<sub>3</sub>が-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>であり、ならびにR<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>がアルキルまたはアルキルカルボニルを表す場合、R<sub>4</sub>またはR<sub>5</sub>の一つが水素であることが好ましい。

【0015】

適切な複素環基は、各環が5～7個の環原子を有し、該環原子が所望によりO、NまたはSから選択された2個までの付加的なヘテロ原子を含んでよい単環または縮合環を有する飽和または不飽和の複素環基を包含する。

【0016】

好ましい複素環基は、5～7個の環原子、好ましくは5～6個の環原子、もっとも好ましくは6個の環原子を含む単独の環を包含する。好ましい複素環基はピロリジニル、ピペリジビルまたはモルフォリニル環である。

【0017】

式(I)の化合物の具体的な例としては：

- 1, 3-ジ-n-ブチル-8-ニトロキサンチン；
- 1, 3-ジ-シクロプロピルメチル-8-ニトロキサンチン；
- 1, 3-ジ-シクロブチルメチル-8-ニトロキサンチン；
- 1, 3-ジ-シクロペンチルメチル-8-ニトロキサンチン；
- 1, 3-ジ-シクロヘキシルメチル-8-ニトロキサンチン；
- 1, 3-ジ-n-ブチル-8-アミノキサンチン；
- 1, 3-ジ-シクロプロピルメチル-8-アミノキサンチン；
- 1, 3-ジ-シクロブチルメチル-8-アミノキサンチン；
- 1, 3-ジ-シクロペンチルメチル-8-アミノキサンチン；
- 1, 3-ジ-シクロヘキシルメチル-8-アミノキサンチン；
- 1, 3-ジ-シクロプロピル-8-アミノキサンチン；
- 1, 3-ジ-n-ブチル-8-アセタミドキサンチン；
- 1, 3-ジ-n-ブチル-8-クロロキサンチン；

1, 3-ジ-*n*-ブチル-8-ブロモキサンチン；  
 1, 3-ジ-シクロプロピルメチル-8-クロロキサンチン；  
 1, 3-ジ-シクロヘキシル-8-クロロキサンチン；  
 1, 3-ジ-*n*-ブチル-8-ピペリジノキサンチン；  
 1, 3-ジ-シクロプロピルメチル-8-モルホリノキサンチン；  
 1, 3-ジ-*n*-ブチル-8-ピロリジニルキサンチン；  
 1, 3-ジ-シクロプロピルメチル-8-ピロリジニルキサンチン；  
 1, 3-ジ-シクロプロピルメチル-8-ピペリジニルキサンチン；  
 1, 3-ジ-シクロヘキシルメチル-8-ピペリジニルキサンチン；  
 1, 3-ジ-シクロヘキシルメチル-8-ブロモキサンチン；および  
 1, 3-ジ-シクロヘキシル-8-ニトロキサンチン；またはその医薬上許容される塩が挙げられる。

#### 【0018】

本発明の方法における使用に最も好ましい式 (I) の化合物は1, 3-ジ-シクロプロピルメチル-8-アミノキサンチンまたはその医薬上許容される塩である。

#### 【0019】

本明細書で用いる「アルキル」基なる用語は、単独で、または他の基（例えばアルキルカルボニルなどにおいて）の一部として用いられる場合には、鎖長が限定されない限り1～12個の炭素原子の直鎖または分枝鎖の基の双方を包含するものであり、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、などを包含するが、これらに限定されるものではない。

#### 【0020】

本明細書で用いる「環状炭化水素」なる用語は、他に明記しない限り、3～8個の炭素原子の単環または縮合環をいう。環状炭化水素は各環に8個までの炭素を含んでよい。本明細書で用いられる「シクロアルキル」または「シクロアルキルアルキル」の用語は「環状炭化水素」の用語と置き換えることができる。シクロアルキルおよびシクロアルキルアルキル基は、シクロプロピル、シクロプロピ

ルメチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルを包含するものであるが、これらに限定されるものではない。

#### 【0021】

本明細書で用いる「ハロ」なる用語は、全てのハロゲン、すなわち、塩化、フッ化、臭化およびヨードをいう。

#### 【0022】

##### 調製方法

当業者は、1989年3月23日に出願された英国特許出願番号8906792.0、Maschlerら、および米国特許第5,734,051号に記載されている通り、本明細書に記載した方法に従って式(1)の化合物の調製を実施できる。その全開示を出典明示により完全に本明細書に取り込む。

#### 【0023】

##### 治療方法

式(1)の化合物またはその医薬上許容される塩は、過剰のまたは制御されていない搔痒活性によって悪化または生じる、ヒトまたは他の哺乳動物の任意の疾病状態の予防的または治療的処置用の薬剤製造にも使用できる。

#### 【0024】

式(1)の化合物は搔痒の要素を有する局所的疾病状態の治療または予防に局所的に使用することができる。

#### 【0025】

増殖性の皮膚病の状態、すなわち、乾癬、アトピー性皮膚炎、非特異性皮膚炎、一次刺激性接触皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、または、アトピー、じん麻疹、湿疹、鼻炎、脂漏性炎症および家畜の疥癬のごときアレルギー性疾患のような好酸球数の増加に関連する疾病の治療のための式(1)の化合物は1989年3月23日に出願された英国特許出願番号8906792.0、Maschlerら、および米国特許第5,734,051号に記載されている。腫瘍壊死媒介疾病の治療のための式(1)の化合物は、国際特許出願PCT/US91/08734および国際公開93/06699として公開された国際特許出願PCT/US93/01496にも開示されており、その全開示は出典明示によって本明細書に取り込まれる。

## 【0026】

ステロイドのごとき、掻痒の治療または処置に有効な他の薬剤と共に式（I）の化合物を投与することができる。

## 【0027】

治療効果に必要なモノカイン活性干渉薬剤の実際の量が、当然ながら、選択する薬剤、意図する投与経路、疾病の性質および重度、ならびに治療を受ける哺乳動物、特に、ヒトの個々の状態によって変化し、ならびに最終的には実施者の判断であることは、当業者に理解されよう。各薬剤投与の最適な量および間隔が治療を受ける病状の性質および範囲、投与の形態、経路および部位、ならびに治療を受ける個々の患者によって決定されること、ならびに、かかる最適値が慣用技術によって決定できることもまた当業者に理解されよう。最適な治療過程、すなわち、所定の日数の間の一日あたりの薬剤の投与数を当業者が慣用的な治療過程決定試験によって確かめることができることもまた当業者に理解されよう。

## 【0028】

慣用方法に従って、治療活性の発生に十分な量で式（I）の化合物を標準的な医薬的キャリアーに結合させることにより調製した慣用的な投与形態での、経口（この経路で有効な場合）、局所的、非経口または吸入法によって、かかる薬剤を投与することができる。

## 【0029】

使用する医薬的キャリアーの決定が、使用する個々のモノカイン活性干渉薬剤の性質、量および特徴ならびに意図する投与形態および経路のごとき様々な周知の要素によることを理解する当業者は、容易にかかる決定を行うことができる。使用するキャリアーは本明細書中の他の場所に記載されているものであってよい。

## 【0030】

ヒトおよび他の哺乳動物の治療の目的で式（I）の化合物またはその医薬上許容される塩を使用するために、それを医薬的組成物として標準的な医薬上の経験に従って標準的に製剤する。

## 【0031】

本発明の医薬的組成物は、有効かつ毒性を示さない量の式 (I) の化合物および医薬上許容されるキャリアーまたは希釈剤を含んでなる。慣用方法に従って活性の発生に十分な量で式 (I) の化合物を各々標準的な医薬的キャリアーに結合して調製した慣用的な投与形態で、式 (I) の化合物を投与する。これらの方法は意図する調製に適切な成分の混合、粒状化、加圧または溶解を包みうる。

### 【0032】

使用する医薬的キャリアーは、例えば、固体または液体である。典型的な固体キャリアーは乳糖、白土、ショ糖、滑石、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸などである。典型的な液体キャリアーは、シロップ、ピーナッツ油、オリーブ油、ポリエチレングリコール、ココナッツ油、水などである。同様に、キャリアーまたは賦形剤は、単独またはろうとともにグリセリルモノステアレートまたはグリセリルジステアレートのごとき当業者に周知の遅延物質 (time delay material) を含みうる。

### 【0033】

式 (I) の化合物およびその医薬上許容される塩は、広い範囲の医薬的形態での使用が可能である。化合物自身の性質に基づいて医薬上許容される塩の調製を決定し、当業者が容易に利用可能な慣用技術によって調製できる。したがって、固体キャリアーを使用する場合、錠剤、粉末もしくはペレット形態でのハードゼラチンカプセルへの封入、またはトローチもしくは飴錠剤の形態で調製できる。固体キャリアーの量は広範囲に変化するが、好ましくは、約 25 mg ~ 約 1 g である。液体キャリアーを使用する場合、シロップ、エマルジョン、ソフトゼラチンカプセル、アンプルのごとき滅菌した注射液または非水性液体懸濁液の形態で調製する。組成物がカプセルの形態の場合、任意の慣用的なカプセル包入、例えばハードゼラチンカプセルシェル中での上記キャリアーの使用が適当である。組成物がソフトゼラチンシェルカプセル形態中にある場合、分散液または懸濁液の調製に慣用的に使用される任意の医薬上のキャリアー、例えば、水性ガム、セルロース、ケイ酸塩または油が考えられ、ソフトゼラチンシェルカプセル内に入れられる。シロップ製剤は一般的に香料または着色料とともに液体のキャリアー、例えばエタノール、ポリエチレングリコール、ココナッツ油、グリセリンまたは

水中の化合物または塩の懸濁液または溶液からなる。

【0034】

式(Ⅰ)の化合物の局所的投与における治療効果に必要な量は、当然ながら選択した化合物、炎症状態の性質および重度ならびに治療を受ける動物によって変化し、最終的には実施者の判断に基づく。

【0035】

本明細書で用いられる「非経口」の用語は、静脈内、筋肉内、皮下、鼻腔内、直腸内、腔内または腹膜内投与を包含する。一般的に非経口投与の皮下および筋肉内の形態が好ましい。慣用技術によってかかる投与のための適切な投与形態を調製できる。

【0036】

典型的な非経口の組成物は、所望により非経口的に許容される油、例えばポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、レシチン、落花生油またはごま油を含んでよい滅菌された水性または非水性のキャリアー中の化合物または塩の溶液または懸濁液からなる。非経口投与の一日の投与量は、式(Ⅰ)の化合物またはその医薬上許容される塩のフリーベース換算で、約0.001 mg/Kg～40 mg/Kg、好ましくは約0.01 mg/Kg～20 mg/Kgが適切である。

【0037】

式(Ⅰ)の化合物は経口投与が可能である。経口投与の一日の投与量は、約0.1 mg/kg～1000mg/kgが適切である。投与量は、式(Ⅰ)の化合物またその医薬上許容される塩のフリーベース換算で、約0.001mg/kg～40mg/kg、好ましくは、約0.01～20 mg/Kgが適切である。活性成分を一日に1～6回、活性を示すために十分に投与できる。

【0038】

吸入法でも式(Ⅰ)の化合物を投与できる。「吸入法」は鼻腔および口腔内吸入投与を意味する。慣用技術によって、エアゾール調剤または投与量計量吸入器のごとき、かかる投与に適切な投与形態を調製できる。吸入投与の一日の投与量は、式(Ⅰ)の化合物またその医薬上許容される塩のフリーベース換算で、約0.001 mg/kg～40mg/kg、好ましくは0.01～20 mg/Kgが適切である。

## 【0039】

吸入法用の典型的な組成物は溶液、乾燥粉末として投与しうる懸濁液もしくはエマルジョンの形態、またはジクロロジフルオロメタンもしくはトリクロロフルオロメタンのごとき慣用的なプロペラント (propellant) を使用するエアゾールの形態で投与しうる。

## 【0040】

患者自身が1回の投与量を投与できるように、組成物は投与単位形態、例えば錠剤、カプセル、計量エアゾール投与であることが好ましい。

## 【0041】

局所的に式 (I) の化合物を投与することもできる。局所的投与は非全身的投与を意味し、式 (I) の化合物の、表皮、口腔への外用投与、ならびに、耳、目、鼻および多量の化合物が血流に入らない個所へかかる化合物を注入することを包含する。局所的投与の一日の投与量は、式 (I) の化合物またはその医薬上許容される塩のフリーベース換算で約0.001 mg/kg～100mg/kg、好ましくは0.1～20 mg/Kg が適切である。

## 【0042】

全身的投与は経口、静脈注射、腹膜内および筋肉内投与を意味する。

## 【0043】

活性成分を原料化学物質として単独で投与することもできるが、医薬的な製剤であることが好ましい。局所投与の活性成分は、製剤の0.001%～10% w/wであってよい。製剤の10% w/w、好ましくは5% w/w以下、より好ましくは0.1%～1% w/wであってよいが、例えば、製剤の重量1%～2%である。

## 【0044】

本発明の局所用製剤は活性成分とその1以上の許容されるキャリアー、および所望により他の治療成分を含む。キャリアーは、製剤の他の成分と共存でき、その受容者に有害でないという意味で「許容される」ものでなければならない。

## 【0045】

局所的投与に適切な製剤は、塗布剤、ローション、クリーム、軟膏もしくはペーストのごとき皮膚を介する浸透に適した調製をする液体または半液体調製、お

よび目、耳または鼻へ投与に適した滴剤を包含する。

#### 【0046】

本発明に従った滴剤は、滅菌した水性または油性の溶液または懸濁液を含みえ、活性成分を適切な殺細菌性および／または殺真菌性薬剤および／または他の適切な保存剤の水性溶液に溶解し、および好ましくは界面活性剤を添加して調製できる。ついで、得られた溶液を濾過によって清澄にし、適切な容器に移し、ついで、シールし、オートクレーブまたは98～100℃で1時間半維持することにより滅菌できる。別法として、上記溶液を濾過滅菌し、無菌技術によって容器に移すことができる。滴剤への添加に適切な殺細菌性および殺真菌性薬剤の例としては、硝酸または酢酸フェニル水銀（0.002%）、塩化ベンザルコニウム（0.01%）および酢酸クロルヘキシジン（0.01%）がある。油性溶液の調製に適切な溶媒は、グリセロール、希釈アルコールおよびプロピレングリコールを包含する。

#### 【0047】

本発明に従ったローションは皮膚または目への投与に適切なものを包含する。アイ・ローション（eye lotion）は所望により殺細菌剤を含む滅菌した水性溶液を含み、滴剤の調製方法と類似する方法によって調製できる。皮膚投与用のローションまたは塗布剤は、アルコールまたはアセトンのごとき皮膚の乾燥を促進し皮膚を冷却する薬剤、および／または、グリセロールのごとき保湿剤またはビーバー油もしくは落花生油のごとき油もまた含むうる。

#### 【0048】

本発明に従ったクリーム、軟膏またはペーストは、外部投与用の活性成分の半固体製剤である。単独で、または水性もしくは非水性液体の溶液もしくは懸濁液中で、活性成分を微細に分離したまたは粉末の形態で、適切な器械を用いて、脂を含んだまたは含まない基材と混合することにより、これらを調製できる。基材はハード、ソフトもしくは液体パラフィン、グリセロール、蜜蝋、金属石鹼のごとき炭化水素；粘漿剤；アーモンド油、トウモロコシ油、アカシア油、ビーバー油またはオリーブ油のごとき天然由来の油；羊毛脂もしくはその誘導体、またはプロピレングリコールもしくはマクロゴール（macrogol）のごときアルコールと一緒にしたステアリン酸もしくはオレイン酸のごとき脂肪酸を含む。アニ



オン性、カチオン性、または、ソルビタンエステルもしくはそのポリオキシエチレン誘導体のごとき非イオン性界面活性剤のような任意の適切な界面活性剤を製剤に混合してもよい。天然ゴム、セルロース誘導体のごとき懸濁剤、またはシリカ性シリカのごとき無機物質およびラノリンのごときその他の成分も含みうる。

#### 【0049】

医薬上許容されるキャリアーまたは希釈剤の形態および性質がこれに結合する活性成分すなわち式 (I) の化合物の量、投与経路および他の周知の変動要因によることは、当業者に理解されよう。

#### 【0050】

式 (I) の化合物またはその医薬上許容される塩の個々の最適な投与量および投与間隔が、治療を受ける病状の性質および範囲、投与の形態、経路および部位ならびに治療を受ける個々の患者によって定まり、慣用技術によってかかる最適値を決定できることは、当業者に理解されよう。当業者が慣用の治療過程決定試験によって最適な治療過程すなわち所定の日数の間の一日あたりの薬剤の投与数を確認められることもまた、当業者に理解されよう。

#### 【0051】

##### 製剤例

様々な形態で、および多種の賦形剤を用いて本発明の化合物を含む医薬的使用のための製剤を調製できる。液体製剤の例を以下に記載する。

1. 使用ごとに意図する薬剤量を輸送するために、安息香酸のごとき保存剤と共にまたは保存剤なしで、式 (I) の化合物を水または他の適切なキャリアーに溶解し、該化合物を含む溶液を調製した。該化合物の量はキャリアー 1 ml あたり約 10  $\mu$ g ~ 約 30  $\mu$ g であった。

2. BHA/BHT 保存剤と共にまたは該保存剤なしで、式 (I) の化合物を PEG 400 1 ml あたり約 1 ~ 約 10 mg の量で溶解し、該化合物を含む溶液を調製した。択一的に、該溶液をソフトゼラチンカプセルに充填して固体の経口投与形態を調製するか、またはシロップとして使用することができる。

3. 1, 3-ジ- $\gamma$ -シクロプロピルメチルー-8-アミノキサンチンのごとき式 (I) の化合物 50 mg を、様々な濃度 (mg) のマンニトール、ヒドロキシプロピ

ルメチルセルロース、カリファーム (caliparm)、スターチ1500 (Starch 1500) およびステアリン酸マグネシウム (潤滑剤として) と共に混合し、適切な大きさのカプセルに充填することにより該化合物を含む固体投与形態を調製した。または、意図する場合には組成物を加圧して錠剤にできる。上記成分の様々な製剤を表1、番号1～6に示した。

#### 【0052】

##### 利用例

マウスモデル用の試作として供されたWoodwardらの手書きの原稿、前掲、に記載された方法を、本発明において発展させた。該マウスモデルはアラキドン酸に対する皮膚炎症反応を利用するもので、掻痒を示す引っ掻き行動および擦り行動によるものである。

#### 【0053】

要するに、アラキドン酸 (2 mg/耳) を含む冷アセトン 20  $\mu$  l を左耳へ局所的に投与することによって、Balb/cマウスに投与した。ついで、処置したマウスをそれぞれ4Lビーカーに入れた。2分の順応期間の後、10分間にわたって引っ掻くことおよび頭を振ることの発現回数を数えた。平均値と標準誤差を計算することにより該データを分析した。スチューデントのt-テストにより平均値の統計学上の差異を検定した。アラキドン酸に対する炎症反応の生化学的薬理はマスト細胞の顆粒消失およびエイコサノイド炎症メディエーター放出 (例えば、ロイコトリエンおよびプロスタノイド) を意味する。タキキニンおよび血小板活性化因子もまたこの反応に関連している可能性がある。アラキドン酸を使用して、4型ホスホジエステラーゼ (PDE<sub>4</sub>) 阻害剤の抗炎症活性もまた示した (Grissold, D.E. ら、Pharmacology of the pyrroloimidazole, SK&F 105809. *Anti-inflammatory activity and inhibition of mediator production in vivo*. *Biochemical Pharmacology* 42:825-831, 1991)。この全開示を出典明示により本明細書に取りこむ。

#### 【0054】

##### 詳細な方法

アラキドン酸 (2 mg/耳) を含む冷アセトン 20  $\mu$  l を左耳へ局所的に投与

することによって、体重 19～23 g の Balb/c マウス ( $n = 6$  / 治療グループ) に投与した。投与後ただちに、ビヒクルまたは試験化合物を  $25 \mu\text{l}$  の容量で同一の耳に投与した。投与量は  $5 \sim 1000 \mu\text{g}$  / 耳であった。ついで、処置したマウスをそれぞれ 4 L ビーカーに入れた。2 分の順応期間の後、10 分間にわたって引っ搔くことおよび頭を振ることの発現回数を数えた。平均値と標準誤差を計算することにより該データを分析した。スチューデントの  $t$  - テストにより平均値の統計学上の差異を検定した。

#### 【0055】

その結果このモデルにおいて異なる構造クラスの PDE<sub>4</sub> 阻害剤が抗搔痒活性を示すか否かを確認することを目的とした。以下に示すように、3 つのかかる PDE<sub>4</sub> 阻害剤が有意な抗搔痒活性を示した。

【表 1】

PDE<sub>4</sub> 阻害剤の局所的抗搔痒活性

処置 (100 $\mu\text{g}/\text{ear}$ )	搔痒阻害 (%)
BRL 61063	61.4***
ロリプラム (Rolipram)	75.8***
CP 80633	49.7***

\*\*\*、 $p < 0.001$  で統計学上有意、対ビヒクル対象、BRL 61063 は化合物 I に同じ。

#### 【0056】

以下に限定されるものではないが、本明細書で引用した特許および特許出願を含む全ての刊行物は、個々の刊行物が具体的および個別的に、完全に記載されているものとして出典明示により本明細書に組み込む。

#### 【0057】

以上、好ましい具体例を含め本発明を十分に開示した。本明細書で明確に開示した実施例の修正および改良は特許請求の範囲内に入る。さらに詳細に説明しないでも、当業者は以上の記載から本発明を十分に利用することができる。したがって、本明細書で提供された実施例は単に説明的なものとして解釈されるものであって、いかなる方法でも本発明の範囲を限定するものではない。

#### 【図面の簡単な説明】

【図 1】 アラキドン酸誘導搔痒モデルにおける化合物 I、1, 3-ジシクロプロピルメチル-8-アミノキサンチンの抗搔痒活性を示す。

【図 1】

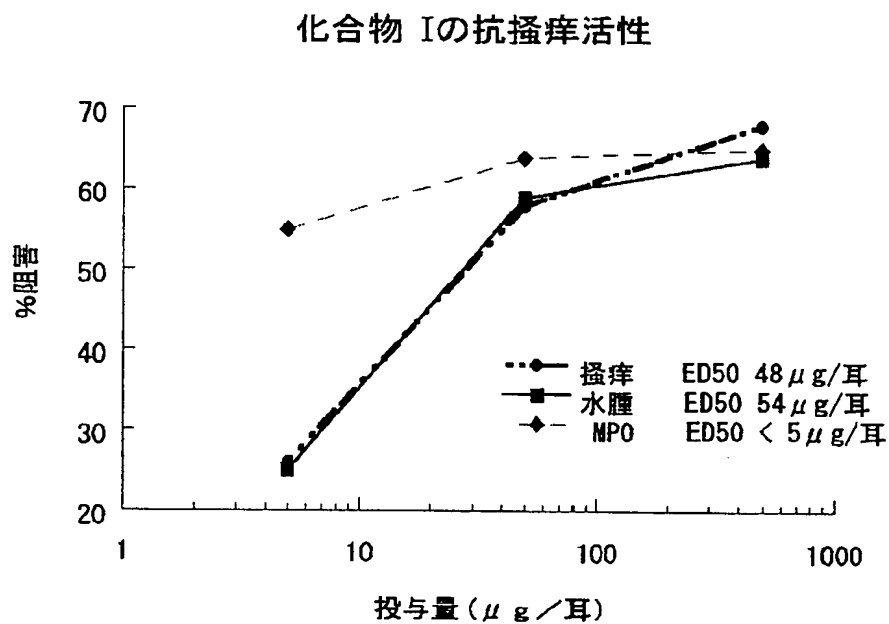


FIGURE 1

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US98/21886

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(6) : A61K 31/52, 31/535 US CL : 514/234.2, 262 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/234.2, 262 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS on-line		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5,409,934 A (SMITH ET AL.) 25 April 1995, see entire document, especially column 11, lines 58-65.	1-22
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 14 JANUARY 1999		Date of mailing of the international search report 02 FEB 1999
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer <i>D. Lawrence For</i> PHYLLIS SPIVACK    sco Telephone No. (703) 308-1235

---

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7	識別記号	F I	タームコード (参考)
C 0 7 D 473/04		C 0 7 D 473/04	
(81) 指定国	EP (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, ID, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU		
(72) 発明者	ジーグフリード・ベンジャミン・クリステンセン・ザ・フォース アメリカ合衆国19103ペンシルベニア州フィラデルフィア、チェリー・ストリート・ナンバー4ーエム2301番、リバーズ・エッジ		
F ターム (参考)	4C084 AA17 DC32 ZC202 4C086 AA01 AA02 BC73 CB07 DA08 MA01 MA04 MA52 MA55 MA63 NA14 ZA89 ZB11 ZB13 ZC20		